

527555
10/527555
Rec'd PCT/PT 1 MAR 2005

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. März 2004 (25.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/024152 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/4418,
9/06

Werner [DE/DE]; Adolf Strübe Strasse 16, 79689
Maulburg (DE). CETINKAYA, Yalcin [TR/CH];
Eggstrasse 33, CH-4402 Frenkendorf (CH).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2003/000615

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. September 2003 (11.09.2003)

(74) Anwalt: BRAUN, André; Braun & Partner, Reusstrasse
22, CH-4054 Basel (CH).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): JP, US.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(30) Angaben zur Priorität:
1556/02 13. September 2002 (13.09.2002) CH

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): MEPHA AG [CH/CH]; Dornacherstrasse 114,
CH-4147 Aesch (CH).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHEIWE, Max,

(54) Title: STABLE CREAM PREPARATIONS OF PHENYL-PYRIDONE COMPOUNDS FOR TOPICAL APPLICATION

(54) Bezeichnung: STABILE CREME-ZUBEREITUNGEN VON PHENYL-PYRIDONVERBINDUNGEN FÜR TOPISCHE AN-
WENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical cream preparation for topical application in the form of an oil-in-water (o/w) emulsion, containing the following constituents in the lipophilic phase: (i) an optionally substituted 1-phenyl-2-(1H)-pyridone compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active ingredient, (ii) at least one surface-active solubilising agent having an HLB value between 15 and 20, (iii) at least one emulsifier having an HLB value between 8 and 15, and (iv) optionally other carrier materials and additives known per se selected from the group containing triglycerides, penetration amplifiers, preserving agents and anti-oxidants. The invention also relates to the use of the preparation as a topical cream preparation for the treatment or prophylaxis of skin diseases.

(57) Zusammenfassung: Pharmazeutische Creme-Zubereitung für topische Anwendung in Form einer Öl-in-Wasser (o/w) Emulsion, welche in der lipophilen Phase die folgenden Bestandteile enthält: (i) als Wirkstoff eine gegebenenfalls substituierte 1-Phenyl-2-(1H)-Pyridonverbindung, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, (ii) mindestens einen oberflächenaktiven Solubilisator mit einem HLB-Wert im Bereich von 15-20, (iii) mindestens einen Emulgator mit einem HLB-Wert im Bereich von 8-15, sowie (iv) gegebenenfalls weitere an sich bekannte Trägermaterialien und Additive ausgewählt aus der Gruppe enthaltend Triglyceride, Penetrationsverstärker, Konservierungsmittel und Antioxidationsmittel; sowie Verwendung der Zubereitung als topische Creme-Zubereitung für die Behandlung oder Prophylaxe von Hauterkrankungen.

WO 2004/024152 A1

Stabile Creme-Zubereitungen von Phenyl-Pyridonverbindungen
für topische Anwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue stabile Creme-
5 Zubereitungen für topische Anwendungen, welche als
Wirkstoff mindestens eine gegebenenfalls substituierte
Phenyl-Pyridonverbindung enthalten. Die erfindungsge-
mässen Zubereitungen zeichnen sich durch gute chemische
und physikalische Stabilität aus und sind lagerstabil.
10 Die erfindungsgemässen Creme-Zubereitungen eignen sich
für die medizinische Behandlung von Hauterkrankungen,
insbesondere solcher fibrotischer Natur.

Die Behandlung von Hauterkrankungen fibrotischer Natur
15 mit Emulsionen, welche gegebenenfalls substituierte
Phenyl-Pyridone enthalten, ist beispielsweise in US
5,310,562 und EP 0 383 591 beschrieben. So hat z.B.
Pirfenidon [5-Methyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon] ein brei-
tes Anwendungsspektrum in der Behandlung und Prophylaxe
20 von Gewebe- und Hauterkrankungen, wie z.B. fibröse
Läsionen, Lungenfibrose, Fibrose der Prostata, Sklero-
sen, Keloide, Kollagenosen, Narbenfalten, postoperative
Verwachsungen, Alzheimer-Krankheit, etc.

25 WO 97/41830 beschreibt die Verwendung von substituier-
ten Pyridonen zur Heilung und Prophylaxe von fibrosen
Läsionen in Form von unterschiedlichen Darreichungs-
formen, wie Kapseln, Tabletten, Pulvern, Granulaten,
Sirups, injizierbaren Flüssigkeiten, Cremes, Salben,
30 inhalierbaren Flüssigkeiten, Augentropfen, Supposi-
torien und Pillen.

WO 99/47140 offenbart die Verwendung von gegebenenfalls
substituierten Phenyl-Pyridonen, wie z.B. Pirfenidon,
35 in topischen pharmazeutisch wirksamen Zubereitungen,
wie Salben, Cremes oder Schäume.

WO 00/16775 offenbart Gele für die topische Verwendung, welche eine gegebenenfalls substituierte Phenyl-Pyridonverbindung, insbesondere Pirfenidon, enthalten, für die Behandlung und Prophylaxe von Hauterkrankungen
5 fibrotischer Natur. In der Einleitung werden auch Cremes und Salben erwähnt.

Es besteht aber weiterhin ein grosser Bedarf an pharmazeutisch wirksamen stabilen Cremes, welche eine gegebenenfalls substituierte Pyridonverbindung enthalten, zur
10 Behandlung von fibrotischen Läsionen der Haut. Cremes werden auf der geschädigten Haut besonders wohltuend und kühlend empfunden und in vielen Fällen Salben oder Gelen vorgezogen. Hydrophile Cremes verleihen ferner
15 der Haut Feuchtigkeit und entfalten pflegende Eigenschaften. Cremes ziehen ausserdem meist vollständig in die Haut ein, wohingegen Gele auf der Hautoberfläche eintrocknen und zu einem Film führen, welcher in
20 manchen Fällen als störend empfunden wird (Spannungsgefühl, kosmetische Beeinträchtigung durch schuppenähnliche Strukturen etc.).

Versuche haben jedoch gezeigt, dass Pyridonverbindungen, wie beispielsweise Pirfenidon, ungeeignet sind
25 für die Verwendung in Emulsionen, da diese Pyridonverbindungen sich als Emulsionsbrecher verhalten, d.h. sie destabilisieren die Emulsion, in der sie enthalten sind. Wenn eine Emulsion "bricht", dann trennen sich die öligen und wässrigen Phasen und es kommt zur
30 unerwünschten Koaleszenz, d.h. eine Art des Zusammenfliessens oder Gerinnens der Bestandteile. Dies führt oft zu einer Veränderung des pH-Wertes und unter Umständen sogar zur Auskristallisation des Wirkstoffs. Diese nachteilige Eigenschaft des Pirfenidons wird in
35 den genannten Patenten und Patentanmeldungen nicht diskutiert und keine Lehre zur Behebung angeboten. Cremes werden lediglich als mögliche topische Anwendungsform erwähnt.

Cremes sind mehrphasige Arzneiformen, die halbfest sind. Sie sind sogenannte "nicht wegfliessende" Emulsionen bestehend aus einer lipophilen und einer hydrophilen wässrigen Phase. Sie können den Wirkstoff
5 gelöst oder dispergiert in der wässrigen oder in der öligen Phase enthalten.

Um therapeutisch brauchbare Creme-Zubereitungen herzustellen, ist es unumgänglich, die Neigung des Pirfenidons zur Emulsionsbrechung zu überwinden, um somit die
10 chemische und physikalische Stabilität sowie die Lagerstabilität seiner Emulsion zu gewährleisten. Die Stabilitätsdaten sind an der Zulassung von pharmazeutischen Produkten durch die Gesundheitsbehörden
15 massgeblich beteiligt.

Typische Parameter der Stabilität sind die Homogenität der Formulierung, die Abwesenheit von Koaleszenz der Emulsionströpfchen (keine "Gerinnung"), praktisch konstante Viskosität, halbfeste Strukturen, die vollständige Auflösung des Wirkstoffs sowie keine spätere Auskristallisation des Wirkstoffs.
20

Ein weiteres Erfordernis an pharmazeutisch zulässigen Formulierungen ist, dass nur Hilfsstoffe verwendet werden, die pharmazeutisch akzeptabel sind und vorzugsweise in den Arzneibüchern beschrieben sind. Bei Hilfsstoffen, die in den Arzneibüchern nicht beschrieben sind, muss deren toxikologische Unbedenklichkeit
25 durch meist kostspielige toxikologische Untersuchungen nachgewiesen werden. Ebenso muss nachgewiesen werden, dass die Sicherheit der Patienten, d.h. die Verträglichkeit und Wirksamkeit des Medikamentes in der therapeutischen Anwendung gewährleistet ist.
30

35 Untersuchungen haben gezeigt, dass standardmässige Hilfsstoff-Formulierungen, wie solche beispielsweise in der USP (United States Pharmacopoeia) beschrieben sind, sich nicht eignen für die Herstellung von pharmazeu-

tisch akzeptablen Emulsionen für topische Anwendungen mit Pirfenidon als Wirkstoff.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher, neue
5 Creme-Zubereitungen mit Pyridonen als Wirkstoff zur Verfügung zu stellen, die ihre pharmazeutische Wirksamkeit behalten und gleichzeitig, selbst bei allfälliger Temperaturbelastung, chemisch und physikalisch stabil sind und welche eine gute Lagerstabilität auf-
10 weisen. Es wurde nun gefunden, dass Cremes mit der in weiteren angegebenen Formulierung überraschenderweise eine hervorragende Stabilität aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine pharmazeutische Creme-Zubereitung für topische Anwendung in
15 Form einer Öl-in-Wasser (o/w) Emulsion, zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Hauterkrankungen, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass diese in der lipophilen Phase die folgenden Bestandteile enthält:

- 20 (i) als Wirkstoff eine gegebenenfalls substituierte 1-Phenyl-2-(1H)-Pyridonverbindung, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon,
- (ii) mindestens einen oberflächenaktiven Solubilisator mit einem HLB-Wert im Bereich von 15-20,
- 25 (iii) mindestens einen Emulgator mit einem HLB-Wert im Bereich von 8-15, sowie
- (iv) gegebenenfalls weitere an sich bekannte Trägermaterialien und Additive ausgewählt aus der Gruppe enthaltend Triglyceride, Penetrationsverstärker, Konservierungsmittel und Antioxidationsmittel.
- 30

Die Öl-in-Wasser (o/w) Emulsion enthält vorzugsweise die ölige Phase in einem Bereich von etwa 20-80 Gew.-% und die wässrige Phase in einem Bereich von etwa 80-20 Gew.-%.

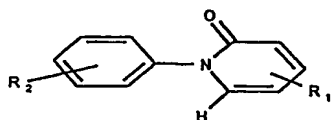
Bevorzugt ist die ölige Phase in einem Bereich von 24.1-84.1 Gew.-% und die wässrige Phase in einem Bereich von 75.9-15.9 Gew.-%; vorzugsweise ist die ölige Phase in einem Bereich von 37.2-65 Gew.-% und die wässrige Phase in einem Bereich von 35-62.8 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der erfindungsgemässen Zubereitung.

Die erfindungsgemässe Zubereitung bzw. Formulierung enthält den Wirkstoff [Komponente (i)] in der lipophilen Phase vorzugsweise in einer Menge von 0.5-9 Gew.-%, und vorzugsweise in einer Menge von 3-7 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Die erfindungsgemässe Zubereitung bzw. Formulierung enthält den oberflächenaktiven Solubilisator (Lösungsvermittler) mit einem HLB-Wert 15-20 [Komponente (ii)] vorzugsweise in einer Konzentration von 5-65 Gew.-%, und vorzugsweise in einer Konzentration von 10-45 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Die erfindungsgemässe Zubereitung bzw. Formulierung enthält den Emulgator mit einem HLB-Wert im Bereich von 8-15 [Komponente (iii)] vorzugsweise in einer Konzentration von 3-30 Gew.-%, und vorzugsweise in einer Konzentration von 5-12.5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Die Creme-Zubereitungen enthalten als Wirkstoff ein substituiertes Pyridon der allgemeinen Formel (I):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, worin R₁ und R₂ unabhängig voneinander (C₁-C₄)-Alkyl, Carboxyl (-COOH) oder -COOAlkyl (C₁-C₄) bedeuten, und R₂ zusätzlich auch Wasserstoff bedeuten kann.

R_1 und R_2 bedeuten als (C_1-C_4) -Alkyl unabhängig voneinander vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder t-Butyl. Bedeuten R_1 und/oder R_2 einen Rest $-COOAlkyl(C_1-C_4)$, so hat darin der (C_1-C_4) -Alkylrest eine der vorgehend für R_1 und/oder R_2 genannten Bedeutungen.

Bevorzugt sind substituierte Pyridone der allgemeinen Formel (I), worin R_1 (C_1-C_4) -Alkyl und R_2 Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten. Besonders bevorzugt ist die Verbindung der Formel (I) worin R_1 Methyl und R_2 Wasserstoff bedeuten (Pirfenidon).

Als pharmazeutisch annehmbare Salze der Pyridonverbindungen der allgemeinen Formel (I) sind die für den Fachmann bekannten Salze anzusehen, wie z.B. die Alkali- und Erdalkalisalze der mit Carboxyl substituierten Verbindung der Formel (I), vorzugsweise der Salze mit Natrium, Magnesium; oder der Salze der Verbindung der Formel (I), welche kein Carboxyl enthält, mit Oxalsäure, Bernsteinsäure, etc.

Als Beispiele für Vertreter der Pyridone der Formel (I), welche in den erfindungsgemässen Creme-Zubereitungen als Wirkstoff enthalten sein können, seien die folgenden bevorzugten Verbindungen genannt:

5-Methyl-1-p-Tolyl-2-(1H)-Pyridon
3-Methyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon
30 3-Ethyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon
4-Isopropyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon
5-Methyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon
3-Methyl-1-Carboxyphenyl-2-(1H)-Pyridon
5-Carboxy-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon
4-Carboxymethyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon
35 5-t-Butyl-1-(p-Carboxyethylphenyl)-2-(1H)-Pyridon.

Bevorzugt ist als Wirkstoff 5-Methyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon, genannt Pirfenidon.

Die substituierten Pyridone sind bekannte Verbindungen und können nach den üblichen, dem Fachmann bekannten, Techniken hergestellt werden, wie sie beispielsweise in
5 US Patent 3,974,281 beschrieben sind.

Die erfindungsgemässen Cremes sind Öl-in-Wasser Emulsionen, die in der äusseren Phase wässrig sind. Die oberflächenaktiven Solubilisatoren (Lösungsvermittler)
10 haben einen HLB-Wert im Bereich von 15-20, vorzugsweise im Bereich von 15-18. Die Emulgatoren für die Verwendung in der erfindungsgemässen Zubereitung haben einen HLB-Wert von 8 bis 18, vorzugsweise 8-15. Es ist dem Fachmann bekannt dass sich die Grenzen zwischen den
15 oberflächenaktiven Solubilisatoren und den Emulgatoren etwas überschneiden. Für die vorliegende Erfindung gelten die hierin angegebenen Grenzen.

Als oberflächenaktive Solubilisatoren (Lösungsvermittler) mit den angegebenen HLB-Werten eignen sich beispielsweise Diethylenglykolmonoethylether, Polyethylpropylenglykol-Copolymere, Cyclodextrine, Glycerylmonostearate wie z.B. Solutol HS 15 (Macrogol-15-hydroxystearat von BASF, PEG-660-15-hydroxystearate),
25 Sorbitanester, Polyoxyethylensorbitansäureester, Polyvinylalkohol, Natriumlaurylsulfat (anionische), Glycerylmonooleate, etc.

Als Emulgatoren mit den angegebenen HLB-Werten kommen
30 beispielsweise die folgenden anionischen und nicht-ionischen Emulgatoren in Frage: anionische Emulgatorwachse, Cetylalkohol, Cetylstearylalkohol, Stearinsäure, Ölsäure, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymere, Anlagerungsprodukte von 2 bis 60 Mol Ethylen-
35 oxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl, Wollwachsöl (Lanolin), Sorbitanester, Polyoxyethylenalkylester, Polyoxyethylen-Sorbitanfettsäureester oder Polyvinylalkohol. Bevorzugt sind Glycerinmonooleat und Stearinsäure. Ungeeignet als oberflächenaktive Solubi-

lisatoren oder als Emulgatoren im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Phospholipide, wie z.B. Lecithin.

Als Triglyceride kommen mittelkettige und hoch-molekulare Triglyceride in Frage. Mittelkettige Triglyceride sind Glycerinester der Fettsäuren mit nur 6-12 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Capryl-Caprinsäuretriglycerid. Hochmolekulare Triglyceride sind Glycerinfettsäureester mit langkettigen Fettsäuren. Sie sind z.B. aus verschiedenen natürlichen Fetten hergestellte Triglyceridgemische. Bevorzugt werden mittelkettige Triglyceride eingesetzt, insbesondere Capryl-Caprinsäuretriglycerid.

Zu den geeigneten Eindringungsverstärker, (penetration enhancers) zählen z.B. Isopropylmyristat, Ölsäure, Natriumlaurylsulfat oder 1,2-Propandiol. Bevorzugt ist 1,2-Propandiol.

Typische Beispiele für Konservierungsmittel sind Benzylbenzoate, Benzoesäure, Benzylalkohol, Benzalkoniumchlorid, N-Cetyl-N,N,N-Trimethylammoniumbromid (Cetrimid, Fa. Merck), Chlorhexidin, Chlorbutanol, Chlorcresol, Imidurea, die Parabene, wie Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylparaben, Natriummethylparaben, Natriumpropylparaben, Kaliumsorbat, Natriumbenzoat, Natriumpropionat, Phenol, Phenoxyethanol, Phenylethylalkohol, Phenylmercuriacetat, Phenylmercuriborat, Phenylmercurinitrate, Sorbinsäure oder Thiomersal (Natriumethylmercurithiosalicylat). Bevorzugt sind Methylparaben, Propylparaben sowie Natriummethylparaben und Natriumpropylparaben.

Beispiele für Antioxidantien sind Natriummetabisulfit, alpha-Tocopherol, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Natriumascorbat, Ascorbylpalmitat, butyliertes Hydroxyanisol, butyliertes Hydroxytoluol, Fumarsäure oder Propylgallat. Bevorzugtes Antioxidant ist Natriummetabisulfit.

Als pH-regulierendes Mittel kommen z.B. Natriumhydroxid, Salzsäure, Puffersubstanzen, wie z.B. Natriumdihydrogenphosphat oder Dinatriumhydrogenphosphat, in Frage.

5

Die Creme-Zubereitungen können ferner weitere Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten, wie z.B. Fettungsmittel, Lösungsmittel, Konsistenzgeber oder Hydrotrope, zur Verbesserung des Fliessverhaltens. Dabei können von den
10 vorgehend angegebenen Additiven bzw. Zusatzstoffen jeweils einzelne oder auch mehrere Stoffe derselben Gruppe im Gemisch anwesend sein.

Als Fettungsmittel eignen sich z.B. Ölsäuredecylester,
15 hydriertes Ricinusöl, leichtes Mineralöl, Mineralöl, Polyethylenglykol, Natriumlaurylsulfat.

Als Lösungsmittel kommen Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Erdnussöl, Sesamöl, Sojabohnenöl, Ethyloleat, Glycerin,
20 Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Polyethylenglykol oder Polypropylenglykol.

Als Konsistenzgeber eignen sich beispielsweise Cetylalkohol, Cetylestherwachs, hydriertes Ricinusöl, mikrokristalline Wachse, nichtionische Emulgatorwachse,
25 Bienenwachs, Paraffin oder Stearylalkohol.

Geeignete Hydrotrope sind Alkohole, wie beispielsweise Ethanol, Isopropylalkohol oder Polyole, wie z.B.
30 Glycerin.

Typische Formulierungen der erfindungsgemässen Creme-Zubereitungen enthalten

- 35 (a) 3-7 Gew.-% Wirkstoff
- (b) 3-30 Gew.-% Emulgator
- (c) 5-65 Gew.-% oberflächenaktiver Solubilisator
- (d) 5-30 Gew.-% Triglycerid
- (e) 2-20 Gew.-% Penetrationsverstärker
- (f) 2-20 Gew.-% Fettungsmittel

- 10 -

- (g) 3-30 Gew.-% Konsistenzgeber
- (h) 0,01-3 Gew.-% Konservierungsmittel
- (i) 0,1-5 Gew.-% Antioxidationsmittel
- (j) 1-50 Gew.-% Lösungsmittel
- 5 (k) gereinigtes Wasser ad 100 Gew.-% (d.h. 20-80 Gew.-% Wasser, insbesondere 15.9-75.9 Gew.-%)

Bevorzugte Creme-Zubereitungen der Erfindung enthalten

- 3-7 Gew.-% Wirkstoff
- 10 - 5-12,5 Gew.-% Cetylstearylalkohol
- 10-45 Gew.-% Macrogol-15-hydroxystearat
- 7-20 Gew.-% mittelkettiges Triglycerid
- 3-10 Gew.-% Propandiol
- 3-10 Gew.-% Ölsäuredecylester
- 15 - 5-12,5 Gew.-% Stearinsäure
- 0,02-3 Gew.-% Natriummethylparaben und Natriumpropylparaben
- 0,2-3 Gew.-% Natriummetabisulfit
- 1-50 Gew.-% Lösungsmittel
- 20 - Gereinigtes Wasser ad 100 Gew.-%.

Die Cremes werden dadurch zubereitet, dass man gleichzeitig, in separaten Vorrichtungen, die lipophilen Bestandteile zum Zusammenschmelzen bringt und die Schmelze auf 60-80°C erwärmt, und die wässrige Phase
25 ebenfalls auf die gleiche Temperatur erwärmt. Anschliessend wird die wässrige Phase in die ölige Phase eingearbeitet, die Mischung homogen emulgiert und bis zur halbfesten Creme gerührt. Der pH-Wert wird vorzugsweise auf 5-7,5 eingestellt.

30 Die erfindungsgemässen topischen Creme-Zubereitungen eignen sich für die Behandlung oder Prophylaxe von Hauterkrankungen, wie sie in WO 00/16775 beschrieben sind. Sie sind besonders geeignet für die Behandlung
35 und Prophylaxe von Hauterkrankungen fibrotischer Natur, wie z.B. fibröse Läsionen, multiple Warzen, Kontakt-

dermatitis, Keloide, sowie zur Förderung der Heilung von Brandwunden und zur postoperativen Wundversorgung etc.

- 5 Die erfindungsgemässen Zubereitungen liefern pharmazeutisch wirksame und kosmetisch ansprechende Cremes. Sie weisen gute chemische und physikalische Stabilität auf, sowohl nach der Herstellung, nach 3-6 Monaten als auch nach längerer Lagerung, so dass es weder zur Phasentrennung noch zur Auskristallisation des Wirkstoffs
10 kommt.

Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung, ohne jedoch diese einzuschränken.

15

VEGLEICHBSBEISPIELE

Vergleichsbeispiel 1

- Eine hydrophile Salbe gemäss USP 23 (United States Pharmacopoeia) wurde zubereitet:
20

Hilfsstoffe	Mengenanteil
Polypropylenglykol	12,0 g
Stearylalkohol	25,0 g
Weisses Vaseline	25,0 g
Methylparaben	0,025 g
Propylparaben	0,015 g
Natriumlaurylsulfat	10,0 g
Gereinigtes Wasser	27,9 g

- In diese Salbengrundlage wurde Pirfenidon, in den Mengen 3,5; 5,0 und 10 Gew-%, nach der konventionellen
25 Technik, wie sie in USP 23 geschrieben ist, folgendermassen eingearbeitet:

- Stearylalkohol und weisses Vaseline wurden im Damfbad geschmolzen und auf etwa 75°C erwärmt. Die übrigen
30 Bestandteile, inklusive Pirfenidon, wurden hinzugefügt,

nachdem sie in Wasser gelöst und ebenfalls auf 75°C erwärmt wurden. Das Gemisch wurde bis zum Festwerden gerührt. Die fertige Salbe wurde anschliessend in kleine Kunststofftuben mit Gewinde abgefüllt und mit
5 einem Schraubendeckel verschlossen.

Die Stabilitätsvorprüfung zeigte, dass die Salbe physikalisch stabil war, bevor sie der kompletten Stabilitätsprüfung, inkl. der Ermittlung chemischen und
10 physikalisch-chemischen Parametern, unterzogen wurde.

Nach 6 monatiger Lagerung unter Standardbedingungen (25°C \pm 2°C, 59% rh \pm 5%; "rh" steht für "relative humidity", relative Luftfeuchtigkeit) entstand in der
15 Salbenzubereitung eine Phasentrennung, die Emulsion wurde durch Koaleszenz inhomogen (d.h. es kam zum Zusammenfliessen der Tröpfchen, "Gerinnen"). Ausserdem hat der Wirkstoff sich während der Lagerung auskristallisiert, und zwar in allen drei Konzentrationsproben
20 mit jeweils 3,5 Gew.-%, 5 Gew.-% und 10 Gew.-% Pirfenidon. Ein Teil der Salben wies ferner einen so hohen Viskositätsverlust auf, dass sie sich verflüssigten.

Die nach USP 23 zubereitete Salbenformulierung mit
25 Pirfenidon zeigt somit unzureichende Stabilität sowohl bezüglich der Salbenformulierung selbst als auch bezüglich des Wirkstoffes und ist für pharmazeutische Anwendung ungeeignet.

30 Vergleichsversuch 2

Eine Creme wurde nach der folgenden Rezeptur zubereitet:

Bestandteile	Mengenanteil
Pirfenidon	5,0 g
Propylenglykol	5,0 g
Ölsäuredecylester	5,0 g
Mittelkettiges Triglycerid	10,0 g
Diisopropyladipat	5,0 g
Stearinsäure	5,0 g
Cetylstearylalkohol	5,0 g
Polyoxyethylen-40-stearat	2,5 g
Sorbitanmonostearat	2,5 g
Natriummethylparaben	0,2 g
Natriumpropylparaben	0,2 g
Gereinigtes Wasser	54,6 g

Die folgenden Bestandteile wurden im Dampfbad geschmolzen und unter langsamen Rühren auf 80°C erwärmt:

- 5 Ölsäuredecylester, mittelkettiges Triglycerid, Diisopropyladipat, Stearinsäure, Cetylstearylalkohol, Polyoxyethylen-40-stearat und Sorbitan-monostearat. Die restlichen Bestandteile, inkl. Pirfenidon, wurden in Wasser gelöst und ebenfalls auf 80°C erwärmt. Die
- 10 heisse wässrige Lösung wurde unter kräftigem Rühren zu der Schmelze gegeben und unter Rühren auf 30°C abgekühlt. Die fertige Creme wurde in Kunststofftuben mit Gewinde abgefüllt und mit Schraubendeckel verschlossen. Ein Teil wurde in Tuben abgefüllt. Stabilitätsprüfungen
- 15 wurden, wie in Vergleichsbeispiel 1 beschrieben, durchgeführt.

Die Zubereitung war vor Beginn der Prüfungen homogen, d.h. stabil. Nach 6 Monaten Lagerung unter Standardbedingungen (25°C \pm 2°C, 60% rh \pm 5%), wies die Creme folgende Eigenschaften auf:

- Der Pirfenidongehalt der Probe blieb unverändert, d.h. sie blieb chemisch stabil.
 - Die Probe enthielt auskristallisiertes Pirfenidon.
- 25 Die scharfkantigen Körner des auskristallisierten

Wirkstoffe verursachten unannehmable Kratzspuren beim Auftragen auf die Haut.

- Die Creme-Zubereitung erwies sich durch diese
- 5 Eigenschaft als ungeeignet für pharmazeutische Anwendungen und somit nicht zulassungsfähig bei den Gesundheitsbehörden.

BEISPIEL 1

- 10 Eine erfindungsgemässe Creme wurde nach der folgenden Rezeptur zubereitet:

Bestandteile	Mengenanteil
Pirfenidon	500 g
Solutol HS 15	2500 g
Polypropylenglykol	500 g
Ölsäuredecylester	500 g
Mittelkettiges Triglycerid	1000 g
Stearinsäure	750 g
Cetylstearylalkohol	750 g
Natriummethylparaben	20 g
Natriumpropylparaben	10 g
Gereinigtes Wasser	3470 g

- 15 Die Creme-Zubereitung wurde wie folgt hergestellt:
Solutol HS 15 (Macrogol-15-hydroxystearat von BASF; ein nichtionischer Solubilisator) wurde im Wasserbad bei 75°C geschmolzen. Das Pirfenidon wurde unter Rühren in das geschmolzene Solutol HS 15 gegeben, bis eine klare
- 20 Lösung entstand. Zu dieser Lösung wurden die Bestandteile Polypropylenglykol, Ölsäuredecylester, mittelkettiges Triglycerid, Stearinsäure und Cetylstearylalkohol gegeben, und das Rühren wurde bei 75°C fortgesetzt.
- 25 Natriummethylparaben und Natriumpropylparaben wurden in 3470 g gereinigtem Wasser bei 70°C gelöst. Die fett-haltige Schmelze und die wässrige Lösung wurden bei den

genannten Temperaturen zusammen gemischt, kurz unter Vakuum gesetzt, und während 15 Minuten bei 70°C gerührt. Das Gemisch wurde an-schliessend unter Rühren auf 45°C abgekühlt, bei dieser Temperatur während 5 Minuten homogenisiert und weiter auf Raumtemperatur abgekühlt ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). Die erhaltene Creme wurde in Tuben abgefüllt. Es wurde eine Creme mit den folgenden Eigenschaften erhalten:

- | | | |
|----|--|--|
| 10 | Erscheinungsbild: | weiss bis farblos, homogen;
keine Kristalle |
| | pH (potentiometrisch): | 6,2 |
| | Viskosität: | 38900 mPa.s |
| | (Rotationstyp-Viskosimeter, | |
| 15 | Schergeschwindigkeit 11,8/s
bei 20°C) | |
| | Gehalt an Pirfenidon (HPLC): | 101,2 % des theoretischen
Wertes |
| | Gehalt an Verunreinigungen und | |
| 20 | Zersetzungsprodukten: | < 0,1 % |
| | (HPLC, 100% Methode) | |

Ergebnisse der Stabilitätsprüfungen:

Zu Beginn lag eine homogene Creme vor. Die eine Hälfte der Proben wurde bei Standardbedingungen ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 60% rh \pm 5%) gelagert, die zweite Hälfte bei $31^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 70% rh \pm 5%. Die Lagerung erfolgte während 6 Monaten.

Die Proben aus beiden Lagerbedingungen waren nach 6 Monaten immer noch frei von Kristallen. Der pH-Wert, die Viskosität, der Wirkstoffgehalt und die Zersetzungsprodukte wiesen nur die üblichen Abweichungen auf, die im Schwankungsbereich der Analysemethode liegen.

35

Die Zubereitung des Beispiels 1 erwies sich damit als stabil und kann als eine pharmazeutisch akzeptable Formulierung eingesetzt werden.

BEISPIEL 2

Analog Beispiel 1 wurde die folgende Creme-Formulierung zubereitet:

Bestandteile	Mengenanteil
Pirfenidon	5,0 g
Solutol HS 15	10,0 g
Polypropylenglykol	8,0 g
Ölsäuredécylester	3,0 g
Mittelkettiges Triglycerid	2,0 g
Stearylsäure	10,0 g
Cetylstearylalkohol	10,0 g
Natriummethylparaben	0,2 g
Natriumpropylparaben	0,2 g
Gereinigtes Wasser	51,6 g

5

Es wurde eine Creme mit den folgenden Eigenschaften erhalten:

Erscheinungsbild: weiss, homogen; keine Kristalle

10 pH (potentiometrisch): 6,4
Viskosität: 47020 mPa.s

(Rotationstyp-Viskosimeter,
Schergeschwindigkeit 11,8/s
bei 20°C)

15 Gehalt an Pirfenidon (HPLC): 100,8 % des theoretischen Wertes

Gehalt an Verunreinigungen und

Zersetzungsprodukten: < 0,1 %
(HPLC, 100% Methode)

20

Ergebnisse der Stabilitätsprüfungen:

Zu Beginn lag eine homogene Creme vor. Die eine Hälfte der Proben wurde nun bei Standardbedingungen (25°C \pm 2°C, 60% rh \pm 5%) gelagert, die zweite Hälfte bei 31°C \pm 2°C, 70% rh \pm 5%. Die Lagerung erfolgte während 6 Monaten.

25

Die Proben aus beiden Lagerbedingungen waren nach 6 Monaten immer noch frei von Kristallen. Der pH-Wert, die Viskosität, der Wirkstoffgehalt und die Zersetzungsprodukte wiesen nur die üblichen Abweichungen auf, die im Schwankungsbereich der Analysemethode liegen.

Die Creme-Zubereitung des Beispiels 2 ist stabil und kann als eine pharmazeutisch akzeptable Formulierung eingesetzt werden.

BEISPIEL 3

Analog Beispiel 1 wurde die folgende Creme-Formulierung zubereitet:

Bestandteile	Mengenanteil
Pirfenidon	5,0 g
Solutol HS 15	22,0 g
Polypropylenglykol	3,0 g
Ölsäuredecylester	12,0 g
Mittelkettiges Triglycerid	9,0 g
Stearinsäure	4,5 g
Cetylstearylalkohol	4,5 g
Natriummethylparaben	0,2 g
Natriumpropylparaben	0,1 g
Natriummetabisulfit	1,0 g
Gereinigtes Wasser	39,7 g

Bei der Herstellung der Creme wurde Natriummetabisulfit zusammen mit Natriummethylparaben und Natriumpropylparaben in Wasser bei 70°C gelöst. Ansonsten wurde wie in Beispiel 1 verfahren.

Es wurde eine Creme mit den folgenden Eigenschaften erhalten:

- | | | |
|----|---|---------------------------------|
| | Erscheinungsbild: | weiss, homogen; keine |
| 5 | Kristalle | |
| | pH (potentiometrisch): | 6,3 |
| | Viskosität: | 41256 mPa.s |
| | (Rotationstyp-Viskosimeter,
Schergeschwindigkeit 11,8/s
bei 20°C) | |
| 10 | Gehalt an Pirfenidon (HPLC): | 99,7 % des theoretischen Wertes |
| | Gehalt an Verunreinigungen und
Zersetzungsprodukten: | < 0,1 % |
| 15 | (HPLC, 100% Methode) | |

Ergebnisse der Stabilitätsprüfungen:

- Zu Beginn lag eine homogene Creme vor. Die eine Hälfte der Proben wurde nun bei Standardbedingungen (25°C ± 2°C, 60% rh ± 5%) gelagert, die zweite Hälfte bei 31°C ± 2°C, 70% rh ± 5%. Die Lagerung erfolgte während 6 Monaten.

- Die Proben aus beiden Lagerbedingungen waren nach 6 Monaten immer noch frei von Kristallen. Der pH-Wert, die Viskosität, der Wirkstoffgehalt und die Zersetzungsprodukte wiesen nur die üblichen Abweichungen auf, die im Schwankungsbereich der Analyse-methode liegen.

- Die Creme-Zubereitung aus Beispiel 3 ist stabil und für pharmazeutische Anwendung geeignet.

Patentansprüche

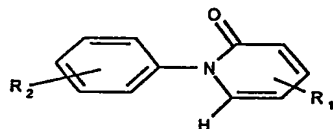
1. Pharmazeutische Creme-Zubereitung für topische Anwendung in Form einer Öl-in-Wasser (o/w) Emulsion, zur
5 Behandlung und/oder Vorbeugung von Hauterkrankungen, dadurch gekennzeichnet, dass diese in der lipophilen Phase die folgenden Bestandteile enthält:
- (i) als Wirkstoff eine gegebenenfalls substituierte 1-Phenyl-2-(1H)-Pyridonverbindung, oder ein pharmazeu-
10 tisch annehmbares Salz davon,
- (ii) mindestens einen oberflächenaktiven Solubilisator mit einem HLB-Wert im Bereich von 15-20,
- (iii) mindestens einen Emulgator mit einem HLB-Wert im Bereich von 8-15, sowie
- 15 (iv) gegebenenfalls weitere an sich bekannte Trägermaterialien und Additive ausgewählt aus der Gruppe enthaltend Triglyceride, Penetrationsverstärker, Konservierungsmittel und Antioxidationsmittel.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass diese die ölige Phase in einem Bereich von
20 20-80 Gew.-% und die wässrige Phase in einem Bereich von 80-20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der erfindungsgemässen Zubereitung, enthält.
3. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass diese die ölige Phase in einem Bereich von
25 24.1-84.1 Gew.-% und die wässrige Phase in einem Bereich von 75.9-15.9 Gew.-%; vorzugsweise die ölige Phase in einem Bereich von 37.2-65 Gew.-% und die wässrige Phase in einem Bereich von 35-62.8 Gew.-%,
30 bezogen auf das Gesamtgewicht der erfindungsgemässen Zubereitung, enthält.
4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass diese den Wirkstoff [Komponente

(i)] in einer Menge von 0.5-9 Gew.-%, und vorzugsweise in einer Menge von 3-7 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, enthält.

5 5. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass diese den oberflächenaktiven Solubilisator [Komponente (ii)] in einer Konzentration von 5-65 Gew.-%, und vorzugsweise in einer Konzentration von 10-45 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, enthält.

10 6. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass diese den Emulgator, [Komponente (iii)] in einer Konzentration von 3-30 Gew.-%, und vorzugsweise in einer Konzentration von 5-12.5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, enthält.

15 7. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass diese als Wirkstoff ein substituiertes Pyridon der allgemeinen Formel (I):



20

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, enthält, worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander (C_1 - C_4)-Alkyl, Carboxyl ($-\text{COOH}$) oder $-\text{COOAlkyl}(C_1-C_4)$ bedeuten, und R_2 zusätzlich auch Wasserstoff bedeutet.

25

8. Zubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 als (C_1 - C_4)-Alkyl unabhängig voneinander Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder t-Butyl bedeuten und soweit R_1 und/oder R_2 einen Rest $-\text{COOAlkyl}(C_1-C_4)$ bedeuten, darin der (C_1 - C_4)-Alkylrest eine der vorgehend für R_1 und/oder R_2 genannten Bedeutungen hat.

30

9. Zubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass diese als Wirkstoff eine Verbindung der Formel (I) enthält, worin R_1 (C_1 - C_4)-Alkyl und R_2 Wasserstoff oder (C_1 - C_4)-Alkyl, vorzugsweise worin R_1 5 Methyl und R_2 Wasserstoff bedeuten.

10. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff als pharmazeutisch annehmbares Salz als Alkali- und Erdalkalisalz der mit 10 Carboxyl substituierten Verbindung der Formel (I), vorzugsweise als Natriumsalz oder Magnesiumsalz; oder als Salz der Verbindung der Formel (I), welche kein Carboxyl enthält, mit Oxalsäure oder Bernsteinsäure.

11. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-10, dadurch gekennzeichnet, dass als Wirkstoff eine der folgenden Verbindungen enthält:

- 5-Methyl-1-p-Tolyl-2-(1H)-Pyridon
- 3-Methyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon
- 20 3-Ethyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon
- 4-Isopropyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon
- 5-Methyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon
- 3-Methyl-1-Carboxyphenyl-2-(1H)-Pyridon
- 5-Carboxy-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon
- 25 4-Carboxymethyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon
- 5-t-Butyl-1-(p-Carboxyethylphenyl)-2-(1H)-Pyridon.

12. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-11, dadurch gekennzeichnet, dass der oberflächenaktive Solubili- 30 sator ausgewählt ist aus der Gruppe enthaltend Diethylenglykolmonoethylether, Polyethylpropylenglykol-Copolymere, Cyclodextrine, Glyceryl monostearate, Sorbitanester, Polyoxyethylensorbitansäureester, Polyvinylalkohol, Natriumlaurylsulfat (anionische) und 35 Glycerylmonooleate.

13. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-12, dadurch gekennzeichnet, dass der Emulgator ausgewählt ist aus der Gruppe enthaltend anionische und nichtionische

- Emulgatoren, anionische Emulgatorwachse, Cetylalkohol, Cetylstearylalkohol, Stearinsäure, Ölsäure, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymere, Anlagerungsprodukte von 2 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl, Wollwachsöl (Lanolin), Sorbitanester, Polyoxyethylenalkylester, Polyoxyethylen-Sorbitanfettsäureester oder Polyvinylalkohol, vorzugsweise aus Glycerinmonooleat oder Stearinsäure.
14. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-13, dadurch gekennzeichnet, dass das Triglycerid ausgewählt ist aus der Gruppe enthaltend mittelkettige und hochmolekulare Triglyceride, vorzugsweise mittelkettige Triglyceride als Glycerinester der Fettsäuren mit 6-12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Capryl-Caprinsäuretriglycerid.
15. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-14, dadurch gekennzeichnet, dass der Eindringungsverstärker ausgewählt ist aus der Gruppe enthaltend Isopropylmyristat, Ölsäure, Natriumlaurylsulfat oder 1,2-Propandiol, vorzugsweise 1,2-Propandiol.
16. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-15, dadurch gekennzeichnet, dass diese im weiteren Fettungsmittel, Lösungsmittel, Konsistenzgeber und/oder Hydrotrope enthalten.
17. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass diese die folgenden Komponenten enthält:
- (a) 3-7 Gew.-% Wirkstoff
 - (b) 3-30 Gew.-% Emulgator
 - (c) 5-65 Gew.-% oberflächenaktiver Solubilisator
 - (d) 5-30 Gew.-% Triglycerid
 - (e) 2-20 Gew.-% Penetrationsverstärker
 - (f) 2-20 Gew.-% Fettungsmittel
 - (g) 3-30 Gew.-% Konsistenzgeber
 - (h) 0,01-3 Gew.-% Konservierungsmittel
 - (i) 0,1-5 Gew.-% Antioxidationsmittel

- (k) 1-50 Gew.-% Lösungsmittel
- (l) gereinigtes Wasser ad 100 Gew.-% (d.h. 20-80 Gew.-% Wasser, insbesondere 15.9-75.9 Gew.-%).
- 5 18. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass die folgenden Komponenten enthält:
- 3-7 Gew.-% Wirkstoff
 - 5-12,5 Gew.-% Cetylstearylalkohol
 - 10-45 Gew.-% Macrogol-15-hydroxystearat
 - 10 - 7-20 Gew.-% mittelkettiges Triglycerid
 - 3-10 Gew.-% Propandiol
 - 3-10 Gew.-% Ölsäuredecylester
 - 5-12,5 Gew.-% Stearinsäure
 - 0,02-3 Gew.-% Natriummethylparaben und
 - 15 Natriumpropylparaben.
 - 0,2-3 Gew.-% Natriummetabisulfit
 - 1-50 Gew.-% Lösungsmittel
 - Gereinigtes Wasser ad 100 Gew.-%.
19. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach
- 20 einem der Ansprüche 1-18, dadurch gekennzeichnet, dass man in separaten Vorrichtungen, die lipophilen Bestandteile zum Zusammenschmelzen bringt und die Schmelze auf 60-80°C erwärmt, und die wässrige Phase auf dieselbe Temperatur erwärmt; anschliessend die wässrige Phase in
- 25 die ölige Phase eingearbeitet, die Mischung homogen emulgiert und bis zur halbfesten Creme rührt, wobei der pH-Wert gegebenenfalls auf 5-7,5 eingestellt wird.
20. Verwendung der Zubereitung nach einem der
- 30 Ansprüche 1-18 als topische Creme-Zubereitung für die Behandlung oder Prophylaxe von Hauterkrankungen, vorzugsweise für die Behandlung und Prophylaxe von Hauterkrankungen fibrotischer Natur, insbesondere fibröse Läsionen, multiple Warzen, Kontaktdermatitis,
- 35 Keloide, sowie zur Förderung der Heilung von Brandwunden und zur postoperativen Wundversorgung.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Classification No
PC 03/00615

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/4418 A61K9/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 16775 A (MEPHA AG) 30 March 2000 (2000-03-30) cited in the application page 8-page 9, comparative example 2 page 7, comparative example 1	1-20
A	JUMAA M ET AL: "Parenteral emulsions stabilized with a mixture of phospholipids and PEG-660-12-hydroxy-stearate: evaluation of accelerated and long-term stability" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 54, no. 2, September 2002 (2002-09), pages 207-212, XP004377365 ISSN: 0939-6411 the whole document	1-20



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 December 2003

Date of mailing of the international search report

22/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US/00615

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0016775 A	30-03-2000	WO 0016775 A1	30-03-2000
		AU 1226099 A	10-04-2000
		DE 69810518 D1	06-02-2003
		EP 1113798 A1	11-07-2001
		JP 2002526447 T	20-08-2002
		US 6492395 B1	10-12-2002
<hr/>			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Patentzeichen

PCT/JP03/00615

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSSTANDES
IPK 7 A61K31/4418 A61K9/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 16775 A (MEPHA AG) 30. März 2000 (2000-03-30) in der Anmeldung erwähnt page 8-page 9, comparative example 2 page 7, comparative example 1 ---	1-20
A	JUMAA M ET AL: "Parenteral emulsions stabilized with a mixture of phospholipids and PEG-660-12-hydroxy-stearate: evaluation of accelerated and long-term stability" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, Bd. 54, Nr. 2, September 2002 (2002-09), Seiten 207-212, XP004377365 ISSN: 0939-6411 das ganze Dokument -----	1-20

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

12. Dezember 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

22/12/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die derselben Patentfamilie gehören

Internationalg fenzeichen

PCT 03/00615

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0016775 A	30-03-2000	WO 0016775 A1	30-03-2000
		AU 1226099 A	10-04-2000
		DE 69810518 D1	06-02-2003
		EP 1113798 A1	11-07-2001
		JP 2002526447 T	20-08-2002
		US 6492395 B1	10-12-2002
<hr/>			